

Le projet PERIGENOMED de séquençage de génome en dépistage néonatal. Rôle des LBMR et perspectives pour le dépistage de la mucoviscidose

Paris-Cochin : Emmanuelle GIRODON-BOULANDET

Montpellier : Caroline RAYNAL, Anne BERGOUGNOUX

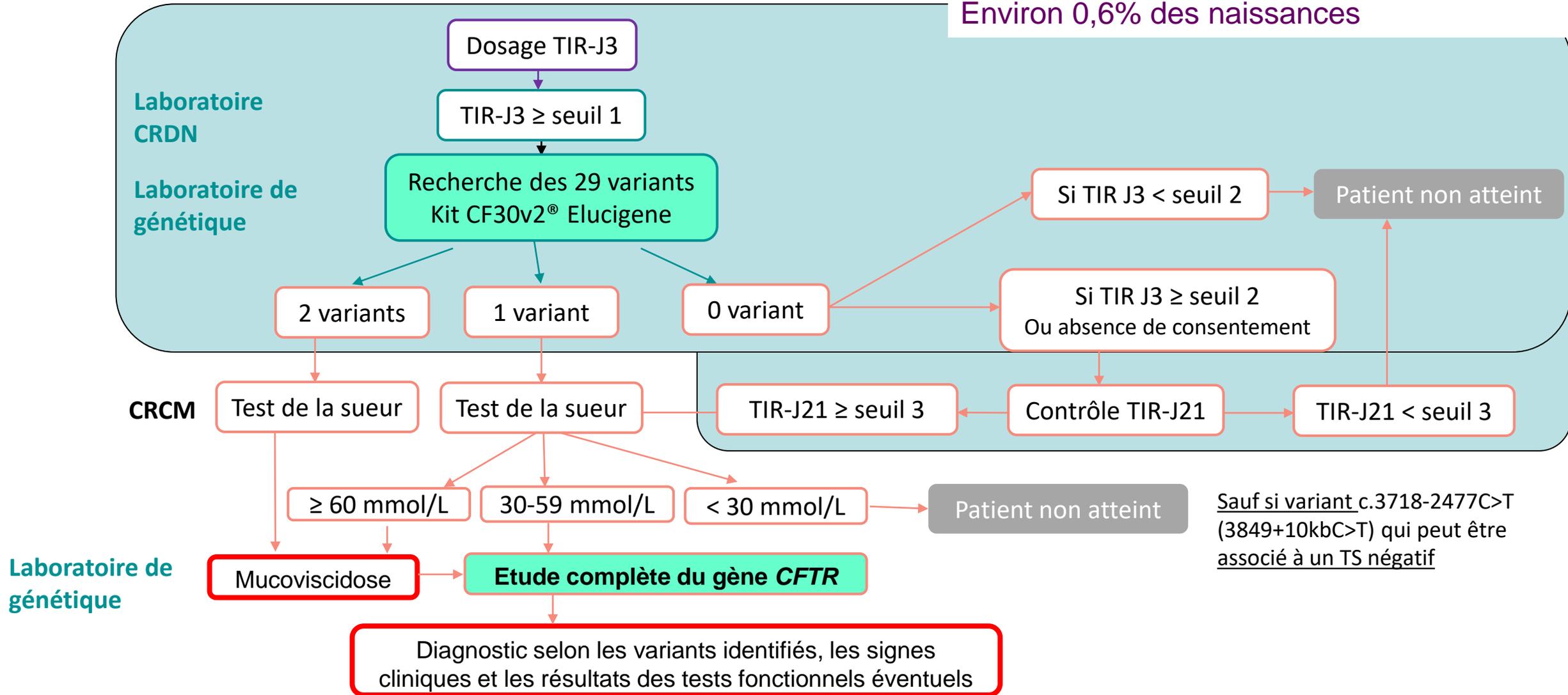
Brest : Marie-Pierre AUDREZET

Lille: Adrien PAGIN



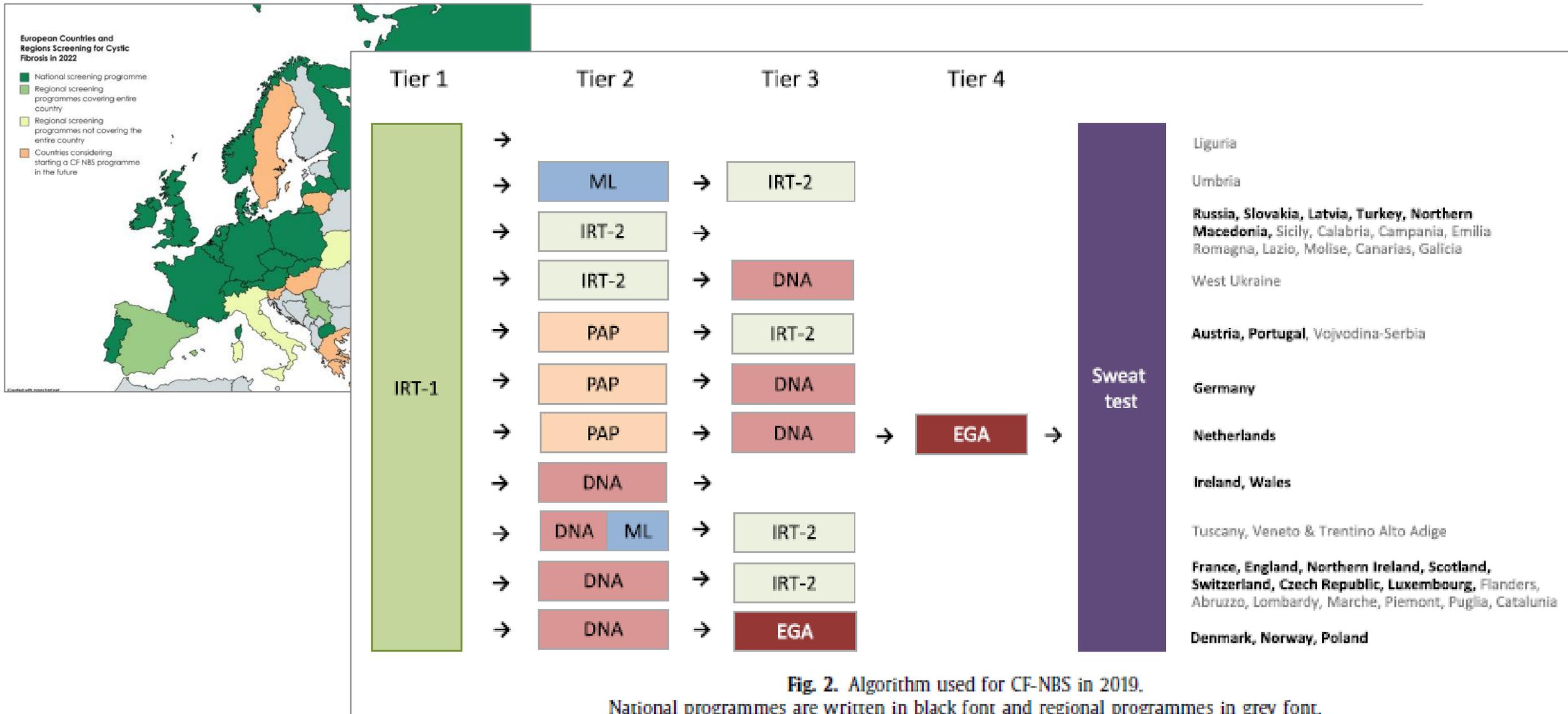
Etat des lieux : la place de la génétique dans le DNN

2^{ème} ligne du DNN de la mucoviscidose
Environ 0,6% des naissances



Sauf si variant c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T) qui peut être associé à un TS négatif

Le séquençage de *CFTR* dans les programmes nationaux/régionaux de DNN



La 3^e révision de la Loi de bioéthique

États généraux de la bioéthique en 2018 pilotés par le Conseil Consultatif National d’Ethique (CCNE) :

- Recherches sur l’embryon et les cellules souches embryonnaires
- Examens génétiques et médecine génomique

› Article 27

Après l'article L. 1411-6 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 1411-6-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 1411-6-1.-Le dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale, y compris à des examens de caractéristiques génétiques, constitue un programme de santé national au sens de l'article L. 1411-6.

« Les modalités d'organisation de ce dépistage et la liste des maladies sur lesquelles il porte sont fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Haute Autorité de santé et de l'Agence de la biomédecine.

« Le dépistage néonatal est systématiquement proposé aux titulaires de l'autorité parentale de tous les nouveau-nés et, dans certains cas, des nouveau-nés qui présentent un risque particulier de développer l'une des maladies fixées par l'arrêté mentionné au deuxième alinéa du présent article.

« Lorsque le dépistage néonatal recourt à un examen des caractéristiques génétiques, les dispositions du chapitre Ier du titre III du livre Ier de la présente partie sont adaptées par décret en Conseil d'Etat. Ce décret adapte notamment les modalités d'information de la parentèle prévues au I de l'article L. 1131-1 et les modalités de communication des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques prévues à l'article L. 1131-1-3, pour les rendre applicables uniquement lorsqu'est diagnostiquée une anomalie génétique pouvant être responsable de l'une des maladies fixées par l'arrêté mentionné au deuxième alinéa du présent article et pour permettre la communication des résultats de cet examen aux parents ou aux personnes titulaires de l'autorité parentale par un professionnel de santé autre que celui l'ayant prescrit. »

LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique

Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne

Les analyses génétiques de 1^{ère} intention en 2025

Amyotrophie Spinale infantile (SMA en anglais)

PATHOLOGIE :

- 1 naissance sur 12 000 en moyenne
- **Maladie neuromusculaire**
paralysie progressive et atrophie musculaire, décès par insuffisance respiratoire
- **Thérapies innovantes** : oligonucléotides antisens Spinraza®, thérapie génique Zolgensma®, modulateur d'épissage Evrysdi®

GENETIQUE :

- Principalement causée par des **délétions homozygotes de l'exon 7 du gène SMN1**

Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS, SCID en anglais)

PATHOLOGIE :

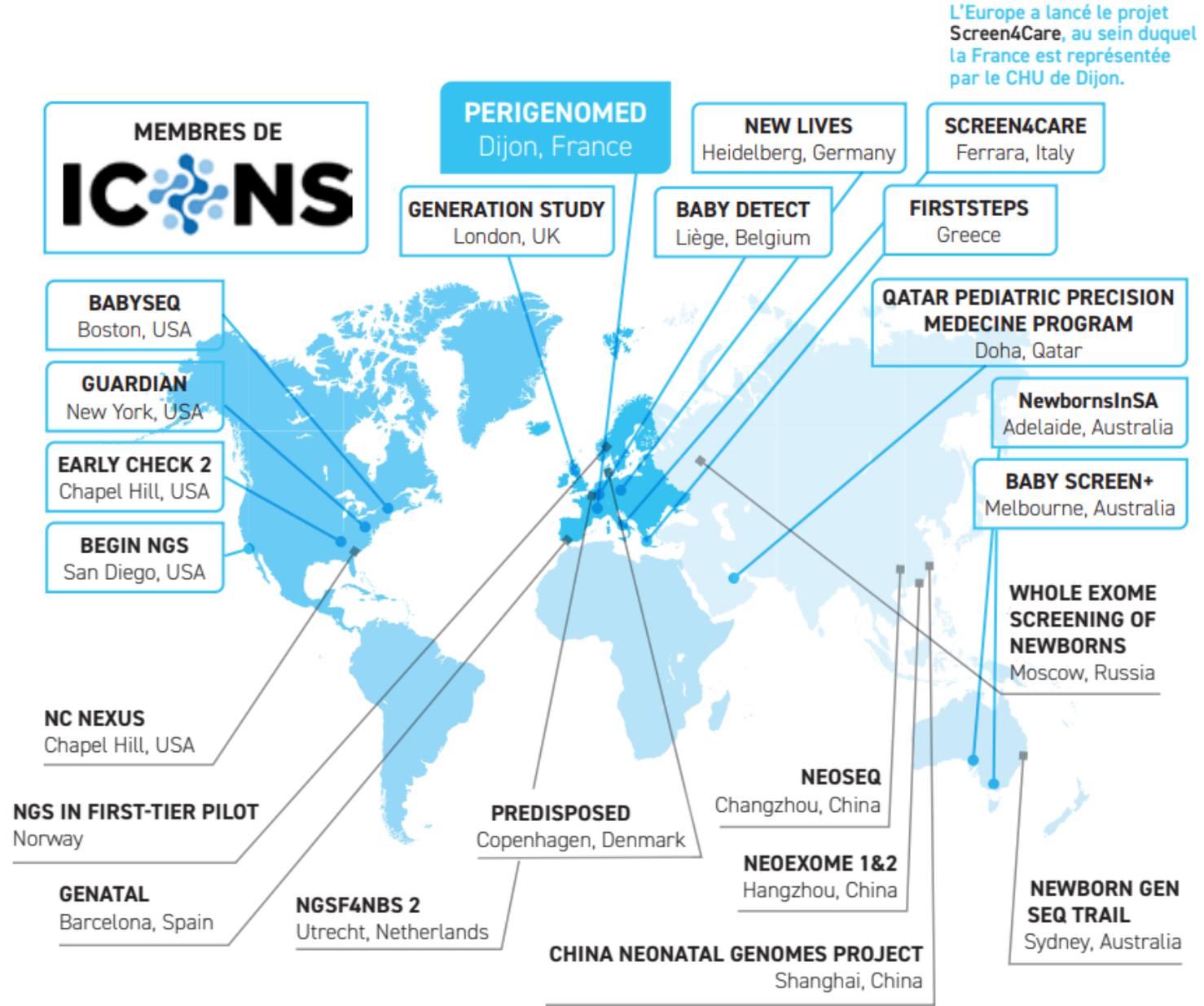
- 1 naissance sur 50 000
- Prédilection aux infections graves « opportunistes » dans les trois 1^{ers} mois de vie, décès vers l'âge de 2 ans sans traitement
- Traitement par **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Thérapie génique efficace** pour certains patients

GENETIQUE :

- Forme majoritaire (environ 30%) mutations du **gène du récepteur à l'IL-2**
- Autres formes **environ 15 gènes**

Les perspectives : analyse de génome appliquée au DNN

Nombreux projets pilotes dans le monde
(Liste non exhaustive)



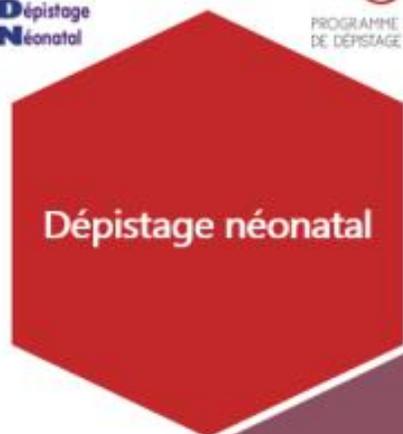
L'Europe a lancé le projet Screen4Care, au sein duquel la France est représentée par le CHU de Dijon.

Le projet PERIGENOMED

PERIGENOMED

PERINATAL GENOMIC MEDICINE

SCREEN 4 CARE

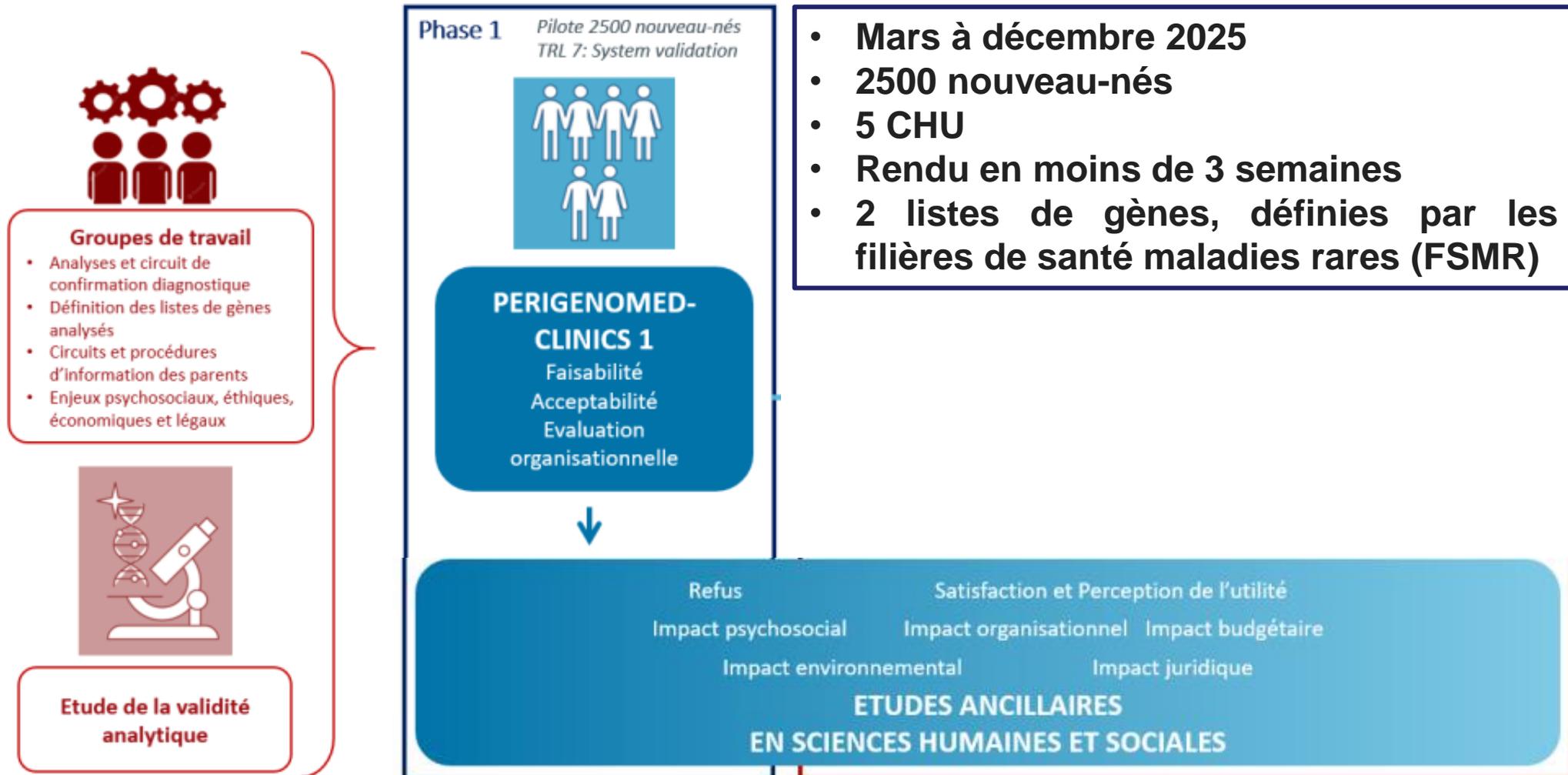


PERIGENOMED

PERINATAL GENOMIC MEDICINE



Deux études cliniques



Définition des listes



	Pathologie traitable	Pathologie actionnable
Âge de début	Pathologie débutant à un âge pédiatrique (âge médian à 5 ans)	Pathologie pour laquelle une action en période pédiatrique modifie l'évolution de la maladie et/ou la qualité de vie de l'enfant
Action possible	Traitement <ul style="list-style-type: none"> • (Dirigé contre le mécanisme de la maladie) • ET qui modifie l'histoire naturelle de la maladie • ET qui limite fortement ou évite l'apparition de certains symptômes chez une majorité de patients 	Prise en charge <ul style="list-style-type: none"> • pouvant résulter à un effet partiel • OU limitée à une minorité de patients • OU avec peu de recul sur l'efficacité OU Essais thérapeutiques attendus à court terme
Liste CLINICS 1	LISTE 1	LISTE 2
Test de confirmation	Obligatoire ?	Non obligatoire

PERIGENOMED CLINICS 2
Travail sur l'évolution de ces définitions en lien avec groupes de travail Ethics et Liste

Le projet PERIGENOMED

filiales de santé
maladies rares



Filière maladies rares	liste1_WORK	liste2_WORK	Total liste1_WORK + liste2_WORK
Nombre de projets incluant la dyade	10, 9, 8, 7, 6	5, 4, 3, 2	
Action à réaliser	Inclusion en liste 1 automatique sauf si argumentaire contre	A répartir entre <i>Liste 1, Liste 2, A discuter, Ne pas inclure</i> , en fonction des définitions retenues lors du comité partenarial du 19/12/2023	
G2M	95	107	202
MARIH	32	154	186
FIRENDO	20	89	109
SENSGENE	2	76 (+156 gènes en annexe)	78
DEFISCIENCE	10	54	64
CARDIOGEN	1	58	59
FILNEMUS	12	43	55
OSCAR	9	40	49
AnDDI-Rares	0	40	40
RESPIFIL	0	36	36
ORKID	7	27	34
FIMARAD	1	23	24
FIMATHO	2	21	23
MHEMO	2	20	22
FAI2R	2	19	21
FILFOIE	5	13	18
BRAINTEAM	2	14	16
FAVAMULTI	0	14	14
MCGRE	2	11	13
MUCO-CFTR	1	0	1
TETECOUCO	0	0	0
FILSLAN	0	0	0
NEUROSPHINX	0	0	0
Toutes filières confondues	180	763	943

Deux études cliniques

- Lancement en 2026
- Maternités de Bourgogne-Franche-Comté
- 25000 nouveau-nés
- Suivi jusqu'en 2031

- Analyses et circuit de confirmation diagnostique
- Définition des listes de gènes analysés
- Circuits et procédures d'information des parents
- Enjeux psychosociaux, éthiques, économiques et légaux



Etude de la validité analytique

TRL 5-6: Technology validation

PERIGENOMED-CLINICS 1
Faisabilité
Acceptabilité
Evaluation organisationnelle

Refus

Impact psychosocial

Impact environnemental

PERIGENOMED-CLINICS 2
Bénéfices cliniques
Performance
Evaluation économique

Satisfaction et Perception de l'utilité

Impact organisationnel

Impact juridique

Comparaison avec des groupes externes issus des données de BNDMR/SNDS

Préfigurateur 25 000 nouveau-nés
TRL 8: System demonstration

ETUDES ANCILLAIRES
EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

- **Quels outils bioinformatiques pour repérer les variants pathogènes de toutes ces maladies et en faire le diagnostic ?**
- **Dialogue et validation avec les filières de santé maladies rares et avec les laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR)**

Interprétation de variants chez des NN asymptomatiques

Classification « clinique » selon les critères ACMG et la base de données **ClinVar** :
source d'interprétation pour tous les variants de tous les gènes

Données

- cliniques (Bases de données, littérature)
- fonctionnelles
- épidémiologiques
- de ségrégation
- de prédiction bioinformatique

- Classe 1 : Variant bénin
- Classe 2 : Variant probablement bénin
- Classe 3 : Variant de signification inconnue
- Classe 4 : Variant probablement pathogène
- Classe 5 : Variant pathogène



Base ClinVar non pertinente
pour les variants du gène *CFTR*

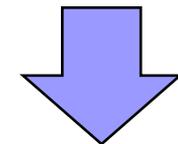
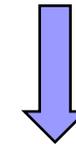
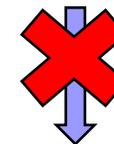
→ Pathogène très modéré / modéré / sévère ?

Variant

CFTR-RD

VCC

CF



→ Impact sur le diagnostic :
DNN de la mucoviscidose

→ Impact sur le conseil génétique
Prise en compte pour le diagnostic prénatal,
la recherche chez les apparentés
et les études chez les conjoints

Interprétation de variants *CFTR* chez des NN asymptomatiques

Discordances de classification entre bases de données

Boussaroque, Hum Mutat 2019, PMID: 31350925

27 variants, fréquence allélique : 0.5% à 4%

Concordance avec *CFTR*-France

CFTR2	ClinVar	HGMD Pro
65,2%	25,9%	37,0%

Risque de manquer un variant CF : faible

Risque de surclasser un variant modéré ou bénin : 50-85% !



Sollicitations de plus en plus fréquentes pour interpréter/valider des résultats d'études réalisées en préconceptionnel à l'étranger

Ou même en France dans le cadre du diagnostic ou du conseil génétique

Interprétation de variants *CFTR* chez des NN asymptomatiques



Un seul gène mais des variants impliqués dans une grande variété de phénotypes => **liste de variants associés à la mucoviscidose**



Travail des Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR)



Tous les variants annotés « CF-causing »

→ fichier .xls (4 onglets) au format **utilisable par le pipeline bio-informatique** de PERIGENOMED

Interprétation de variants *CFTR* chez des NN asymptomatiques



1/ Tous variants CF-causing et VCC à forte pénétrance CF

n=741

Exoniques : faux-sens, épissage, Stop, Indels
Introniques : épissage proches des exons ou régions introniques profondes

2/ Incl Variants de la séquence codante

faux-sens et impactant l'épissage

CF-causing et VCC à forte pénétrance CF

n=97

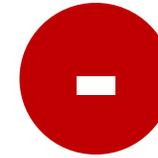
Exemples : A46D, S50P, G149R, M152V, L165S,
I175V*, I1234V*, G1249R, N1303K*

**épissage*

3/ Grands réarrangements géniques (CNV)

Délétions, duplications, délétions-insertions d'un ou plusieurs exons

n=33



2/ Variants « tronquants » non associés à la mucoviscidose

= à ne pas détecter

n=10

Exoniques : Stop, Indels
Introniques : épissage

Exemples : E831X, 4428insGA, 2622+2T>C

Perspectives

PERIGENOMED

- **Transférabilité du DNN génomique au niveau national**
- **Liste de gènes / variants à définir**
- **Ne préjuge pas d'une étape préalable de dépistage biochimique → TIR pour la mucoviscidose**
- **Intérêt pour la mucoviscidose : sélection uniquement des NN porteurs de 2 variants → ne détectera pas les hétérozygotes**

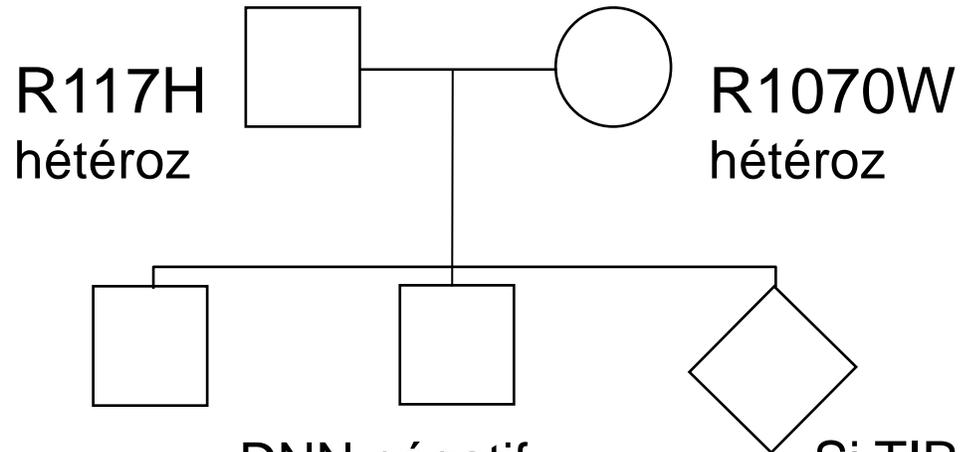
POUR LA MUCOVISCIDOSE

Utilisation de la liste pour :

- **L'évolution du DNN en France**
- **L'étude en population générale : conjoints, pré-conceptionnel, donneurs de gamètes**

Illustration

USA : Extended carrier screening



DNN négatif
Toux → inquiétude
TS < 10 mmol/L
Enfant simple
hétérozygote

Si TIR élevée et si 2 variants chez le bébé

- USA : 2 variants identifiés
- France : 0 variant identifié

Risque extrêmement faible d'avoir une mucoviscidose ou une AL-CFTR

- Laboratoire : 2 variants pathogènes
- Conseiller en génétique : réassurance

Remerciements

Réseau GenMucoFrance



CFTR-France

Souphatta SASORITH

Corinne BAREIL

Merci pour votre attention

